

Evaluación de la respuesta al tratamiento de los GIST: Papel de la TCMD

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: **Alejandro Cernuda García**, Alicia Mesa Álvarez, Pedro González Filgueira, Ana Fernández Del Valle, Marta Morán Hevia, Carlos Álvarez Fernández

Objetivos Docentes

1. Describir los aspectos clínicos de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) así como las pruebas de imagen empleadas para su diagnóstico.
2. Describir el comportamiento radiológico del GIST en la TCMD en todas sus fases evolutivas. Para ello, se realiza un estudio retrospectivo con 20 pacientes diagnosticados de GIST avanzado. Revisamos las TCMD en el momento del diagnóstico, durante el tratamiento antiangiogénico y al finalizar el mismo.

Revisión del tema

1. INTRODUCCIÓN.

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores no epiteliales más frecuentes del tracto digestivo. Se cree que su precursor son las células intersticiales de Cajal, de forma que pueden desarrollarse en: la cavidad oral, esófago, estómago, intestino delgado, colon, recto, árbol biliar, hígado, mesenterio y omento, siendo extremadamente rara su aparición en el retroperitoneo.

Estas células expresan un receptor tirosin-quinasa transmembrana que se une a un ligando llamado KIT. En un 80-85% de los GIST (Corless et al) presentan mutaciones en el gen KIT condicionando un crecimiento incontrolado de estas células así como una resistencia a la apoptosis. Este descubrimiento ha permitido la creación de terapias médicas moleculares que permiten actuar frente a estos tumores, surgiendo los inhibidores del receptor tirosin-quinasa (Imatinib entre otros). Sin embargo, el tratamiento de elección de estos tumores sigue siendo la resección quirúrgica aunque en la mayoría de los casos no es suficiente precisando de tratamientos adyuvantes. Hoy en día, se emplea el Imatinib en GIST metastásicos e irreseccables, dada la falta de efectividad de la quimioterapia y/o radioterapia.

1.1. Clínica.

Las manifestaciones clínicas de estos tumores son inespecíficas. Habitualmente los pacientes refieren saciedad temprana, distensión abdominal, plenitud, dolor abdominal o en algunos casos una masa palpable o hemorragias GI cuando la enfermedad ya es avanzada.

Esto conlleva a un diagnóstico en estadios avanzados condicionando un mal pronóstico. Un 50 % de los pacientes presenta metástasis en el momento del diagnóstico.

1.2. Factores de mal pronóstico:

- un tamaño tumoral superior a 5 cm.
- una actividad mitótica elevada (entre 5-50 células por campo).
- la localización anatómica del tumor (cualquier localización que no sea el estómago).
- y el tipo de mutación en el gen KIT.

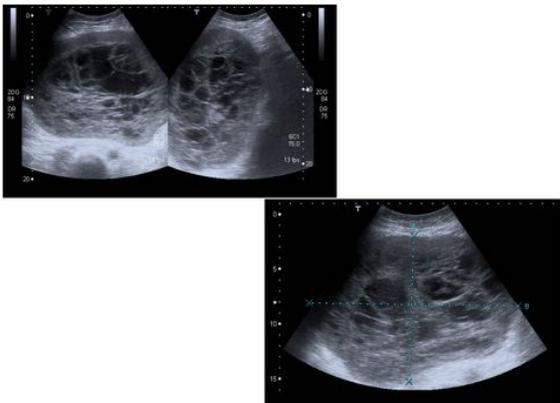
2. PRUEBAS DE IMAGEN QUE AYUDAN AL DIAGNÓSTICO.

2.1. Endoscopia:

Es una técnica limitada para los GIST de pequeño tamaño. En la mayor parte de las ocasiones no es diagnóstica a causa de la insuficiente cantidad de tejido obtenido para el estudio anatomopatológico o a la localización extraluminal del tumor (omento, mesenterio...).

2.2. Ecografía:

La presentación habitual del GIST es en forma de grandes masas abdominales de ecogenicidad heterogénea sin que se pueda identificar el origen de las mismas, siendo esto último una gran limitación para un correcto diagnóstico.



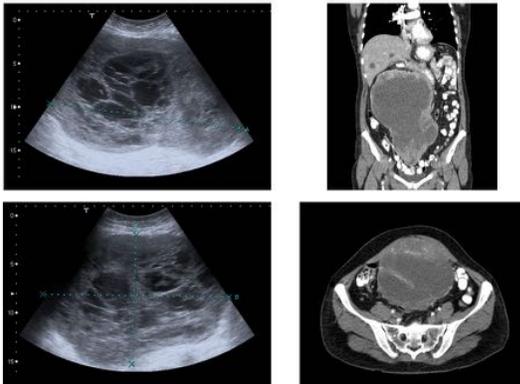
2.3. TCMD:

La TCMD con contraste oral e intravenoso en fase portal es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico y seguimiento del GIST.

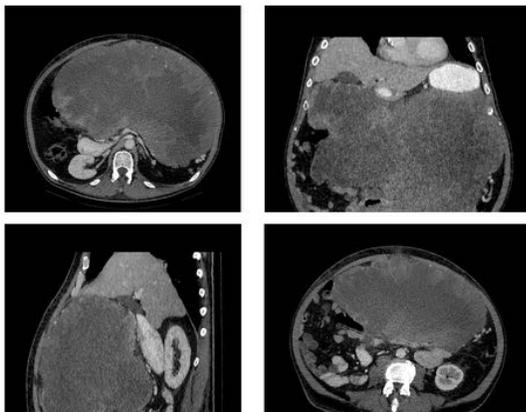
Los hallazgos radiológicos del GIST son muy diversos, dependerán de la agresividad, del tamaño y del estadio en el que se diagnostique.

- Son tumores grandes que realzan tras la administración de contraste.

- Presentan una densidad heterogénea debido a que pueden contener áreas de necrosis, hemorragia o degeneración quística.



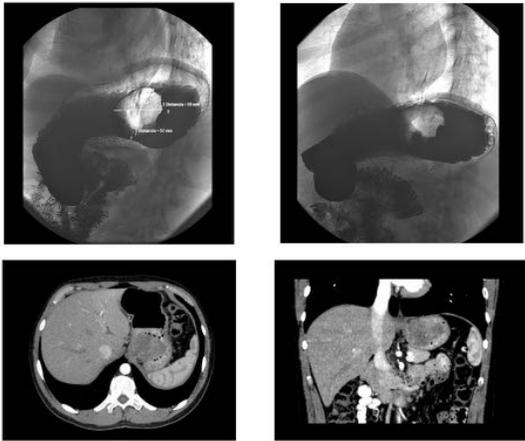
- Pueden ulcerarse o fistulizarse.
- Pueden alcanzar un gran tamaño, es habitual identificar masas que desplazan a las estructuras vecinas. En muchas ocasiones resulta difícil determinar el origen de las mismas.



- La infiltración de las estructuras vecinas se puede observar en estadios avanzados.
- La obstrucción intestinal a causa del GIST es un hallazgo muy poco frecuente.

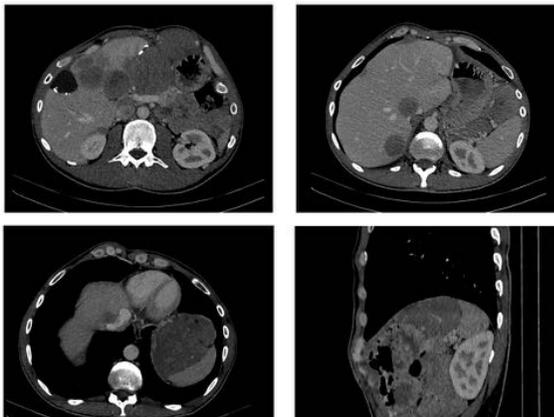
En estadios tempranos su diagnóstico es habitualmente incidental al realizar una endoscopia o una TC por otro motivo. En la TC:

- Son masas endoluminales y/o polipoideas.
- Presentan densidad homogénea.



Dado que presentan una clínica muy inespecífica, aproximadamente un 50 % de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Habitualmente afectan al hígado y al peritoneo debido a la diseminación tumoral vía hematológica y/o peritoneal siendo la invasión linfática muy poco frecuente. Por lo general, el comportamiento radiológico de las metástasis es similar al de los tumores primarios:

- son masas que realzan tras la administración de contraste.
- presentan densidad heterogénea a causa de la necrosis, hemorragia o degeneración quística.



2.4. PET-TC:

El GIST es positivo para la FDG (fluorodesoxiglucosa) resultando de utilidad en el seguimiento post-tratamiento.

3. PAPEL DE LA TCMD EN EL SEGUIMIENTO EVOLUTIVO DEL GIST A TRATAMIENTO CON IMATINIB:

3.1. Signos de respuesta:

Anteriormente solo se tenían en cuenta los criterios RECIST (criterios basados en el diámetro mayor de la masa tumoral) para valorar la respuesta al tratamiento. Hoy en día, no solo se valora el tamaño tumoral sino también los cambios en la densidad de la masa tumoral, este hecho ha convertido a la TCMD en una prueba imprescindible para evaluar la respuesta al tratamiento.

Tabla 1 Criterios RECIST para evaluación de la respuesta de tumores sólidos

Respuesta objetiva	
Respuesta completa	Desaparición de toda lesión, confirmado a las 4 semanas
Respuesta parcial	Disminución de al menos el 30% del diámetro de la/s lesión/es, confirmado a las 4 semanas
Progresión de la enfermedad	Aumento del 20% del diámetro de la/s lesión/es o aparición de nuevas lesiones
Enfermedad estable	Ni respuesta parcial ni progresión

Tabla 3.

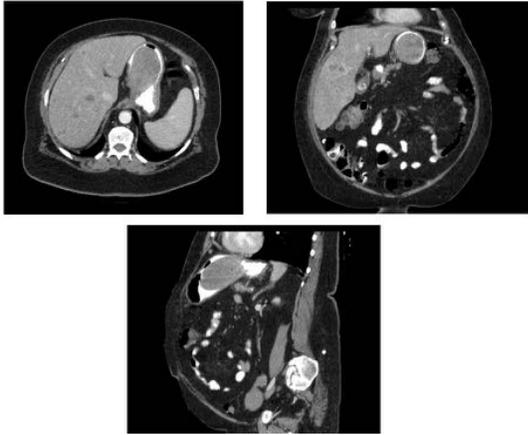
Criterios de Choi²⁴

Respuesta	Definición
Respuesta completa	Remisión de todas las lesiones No aparición de lesiones nuevas
Respuesta parcial	Disminución en el tamaño del tumor de 10% o mayor, o disminución en la densidad del tumor (HU) de 15% o mayor en TC. Ausencia de lesiones nuevas y de progresión evidente en lesiones mesurables
Enfermedad estable	No reúne criterios para respuesta completa, respuesta parcial o progresión. Sin deterioro sintomático relacionado con progresión tumoral
Progresión de la enfermedad	Incremento de tamaño tumoral de 10% o mayor y no cumple criterios para respuesta parcial por densidad del tumor en TC. Nuevas lesiones, nódulos intratumorales o aumento de tamaño de los existentes

- Disminución del tamaño tumoral: signo más importante que confirma respuesta favorable al tratamiento con Imatinib, sin embargo, este hecho se produce varios meses después del inicio del tratamiento.
- Conversión de las masas tumorales inicialmente heterogéneas e hipercaptantes en masas homogéneas e hipocaptantes. La hipocaptación tumoral ya puede ser observada durante el primer mes de tratamiento incluso en los primeros días postratamiento.
- En algunas ocasiones durante el tratamiento estos tumores pueden llegar a aumentar su tamaño, sin embargo si este hallazgo se asocia a una hipocaptación de la masa tumoral no indicaría progresión. Ese crecimiento puede ser debido a la aparición de hemorragias intratumorales o a degeneración mixoide.

3.2. Signos que indican progresión tumoral:

- Aumento del tamaño tumoral, no asociado a hipocaptación del tumor.
- Aparición de nuevas lesiones donde se localizaba el tumor primario reseado.
- Aparición de metástasis.



3.3. Hallazgos radiológicos que dificultan una correcta interpretación.

No siempre estos tumores se comportan de la forma esperada. Existen una serie de transformaciones que implican progresión tumoral y que podrían llevar a interpretaciones erróneas si no se conocen.

Recogemos las más frecuentes y representativas:

- Transformación de una lesión metastásica en una lesión que se asemeja radiológicamente a un quiste simple pero que contienen células neoplásicas en su interior.



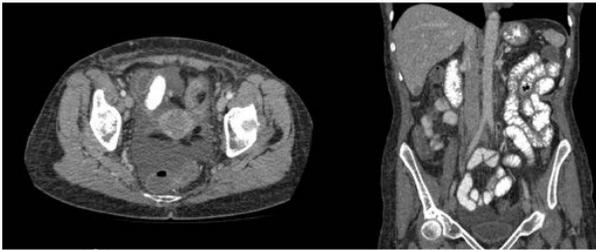
- Aparición de focos metastásicos a pesar de una adecuada respuesta al tratamiento de la masa tumoral primaria.
- Disminución de tamaño de algunas masas tumorales asociadas a un crecimiento de otras.
- Intensa captación de contraste de la masa tumoral a pesar de evidenciar una disminución de su tamaño.
- Progresión tumoral en forma de “nódulos dentro de tumores”: la aparición de lesiones nodulares hipercaptantes dentro de la masa tumoral tratada y ahora hipocaptante, todo ello independientemente de los cambios en el tamaño tumoral. Este hallazgo es debido a la aparición de resistencias por parte de las células tumorales al tratamiento con imatinib.

3.4. Efectos adversos del Imatinib.

- Retención de líquidos (el más frecuente).

- Diarreas.
- Náuseas.
- Fatiga.
- Calambres musculares.
- Dolor abdominal.
- Erupciones cutáneas.

Dado que la retención de líquidos es el efecto adverso más frecuente, habitualmente nos encontramos con ascitis, derrames pleurales y/o pericárdicos así como con edemas subcutáneos. De esta forma, la aparición de una ascitis no debería ser interpretada como una progresión tumoral si es estable en el tiempo o si se resuelve.

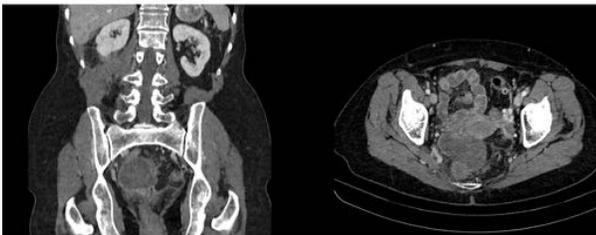


Asimismo, en un 5% de los pacientes con un GIST gigante (bulky) podemos observar un crecimiento de su tamaño. Este hallazgo no solo sugiere una progresión tumoral sino que puede estar en relación con la aparición de hemorragias intratumorales (como efecto adverso al tratamiento). Por esta razón, se recomienda un control del valor de la hemoglobina durante las primeras 4-8 semanas del tratamiento.

3.5. Supervivencia.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en el GIST. Sin embargo, la recidiva tumoral es un hallazgo muy frecuente, observándose de media a los dos años.

Por esta razón, el seguimiento radiológico con la TCMD se ha convertido de vital importancia en pacientes tratados de GIST.



4. TC CON ENERGÍA DUAL: USO EN LA EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DEL GIST AL TRATAMIENTO.

En los últimos años está siendo estudiado el papel de la TC con energía dual en la evaluación del tratamiento del GIST con Imatinib. Este fármaco, además de su actividad frente a la tirosin quinasa, posee propiedades antiangiogénicas. La energía dual permite cuantificar la cantidad de contraste que capta la masa tumoral, es decir, el grado de vascularización, aportando una información más precisa del comportamiento tumoral al tratamiento. Por esta razón, los últimos estudios apoyan introducir la energía dual a los criterios clásicos (evaluación del tamaño y del realce tumoral) en la evaluación del GIST al tratamiento con terapias antiangiogénicas.

Imágenes en esta sección:

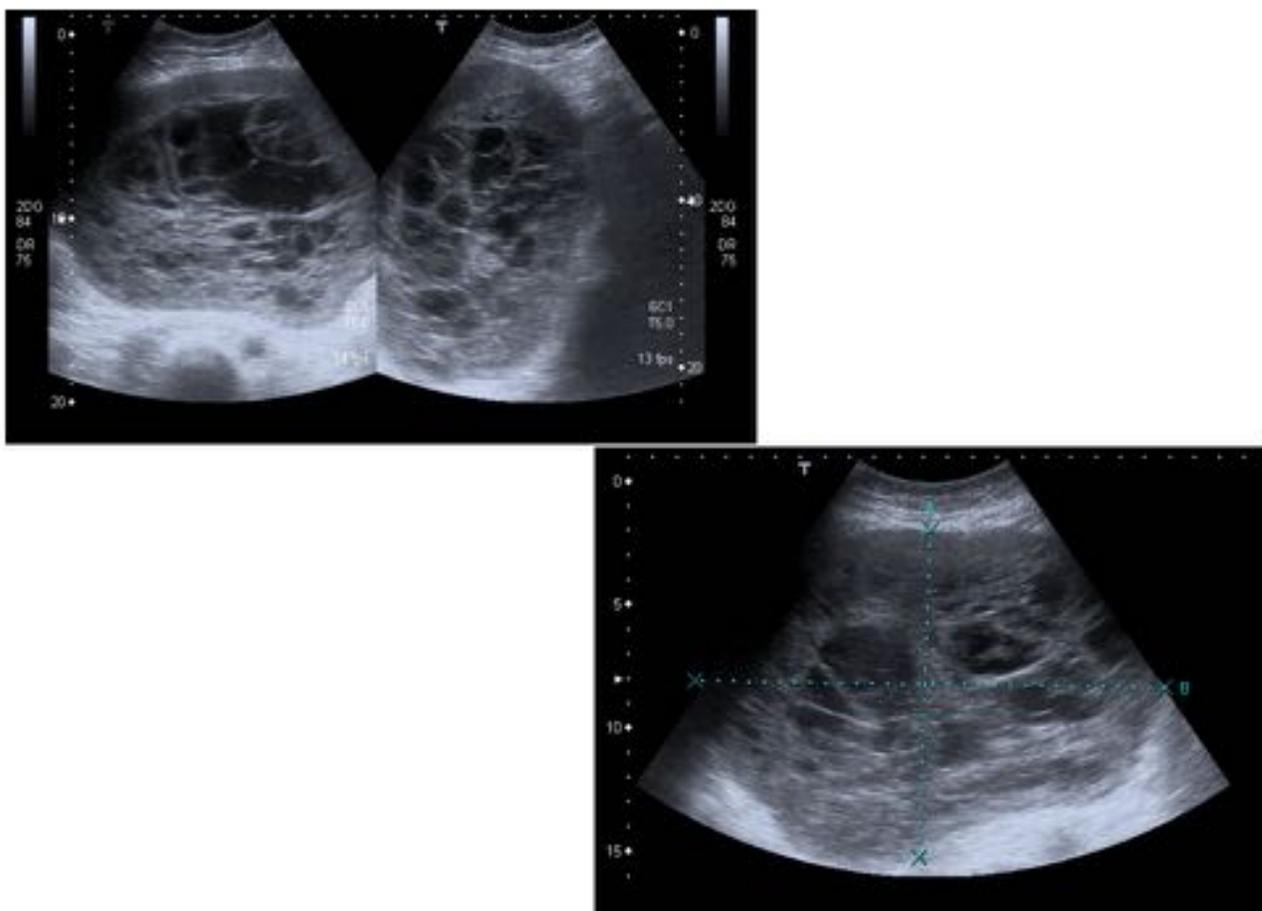


Fig. 1: Gran masa de ecogenicidad heterogénea supramesocólica que se extiende desde el epigastrio hasta aproximadamente 10 cm por debajo del ombligo.

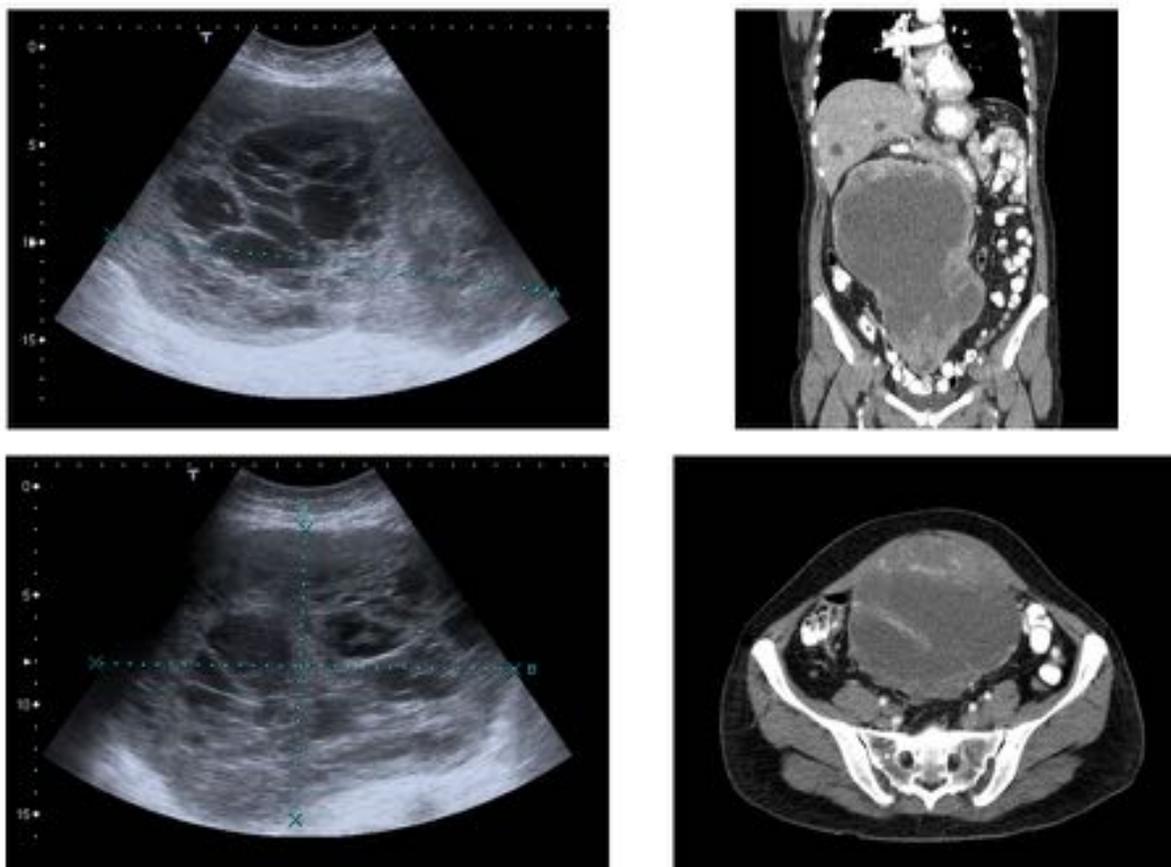


Fig. 2: Se realiza TC de abdomen al paciente del estudio ecográfico mostrado en la imagen 1. Gran masa abdominal heterogénea de aspecto sólido-quística que realza tras la administración de CIV. Esta masa desplaza a las estructuras vecinas sin identificar una clara infiltración. Tras el estudio AP se confirma GIST.

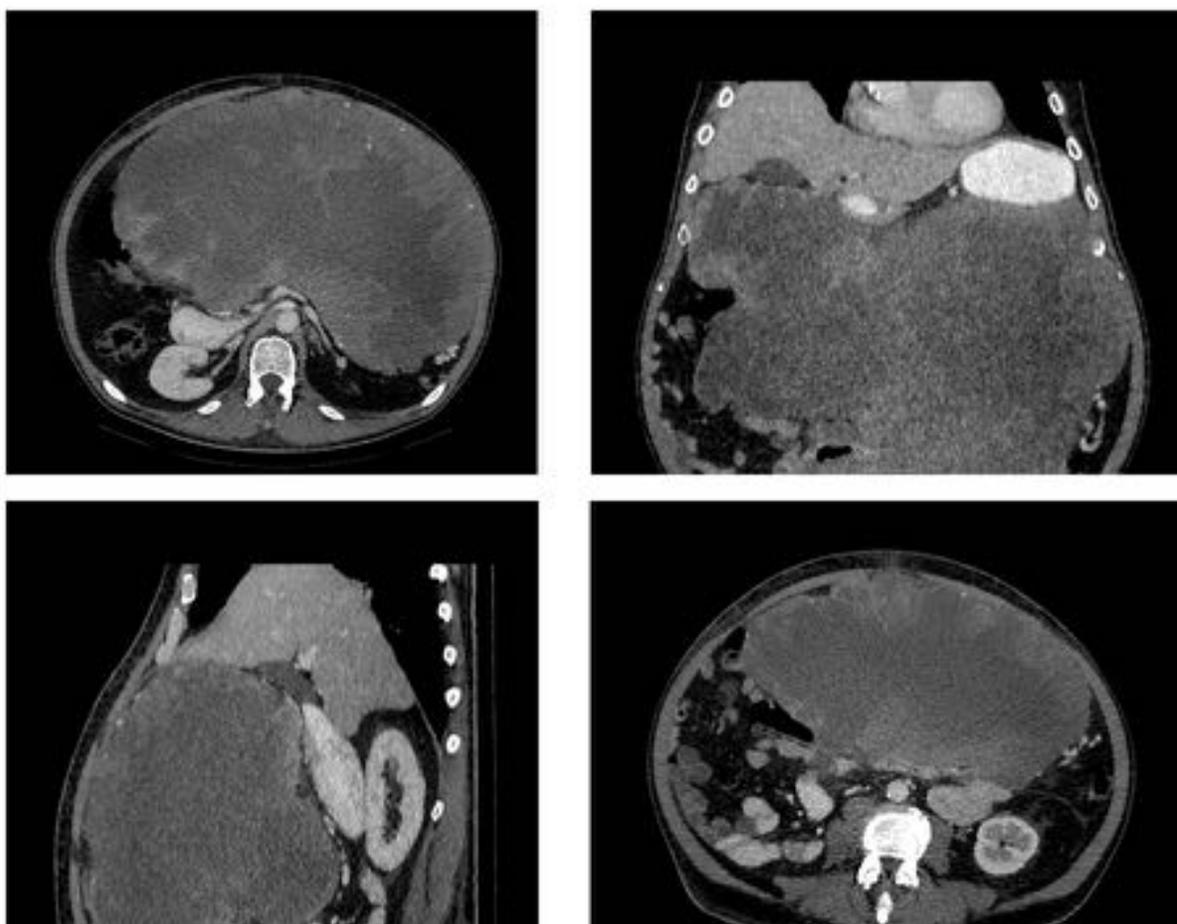


Fig. 3: Gran masa intraabdominal de densidad heterogénea y bordes polilobulados que ejerce efecto masa sobre las estructuras vecinas sin identificar una clara infiltración. Estos hallazgos son compatibles con GIST gigante.

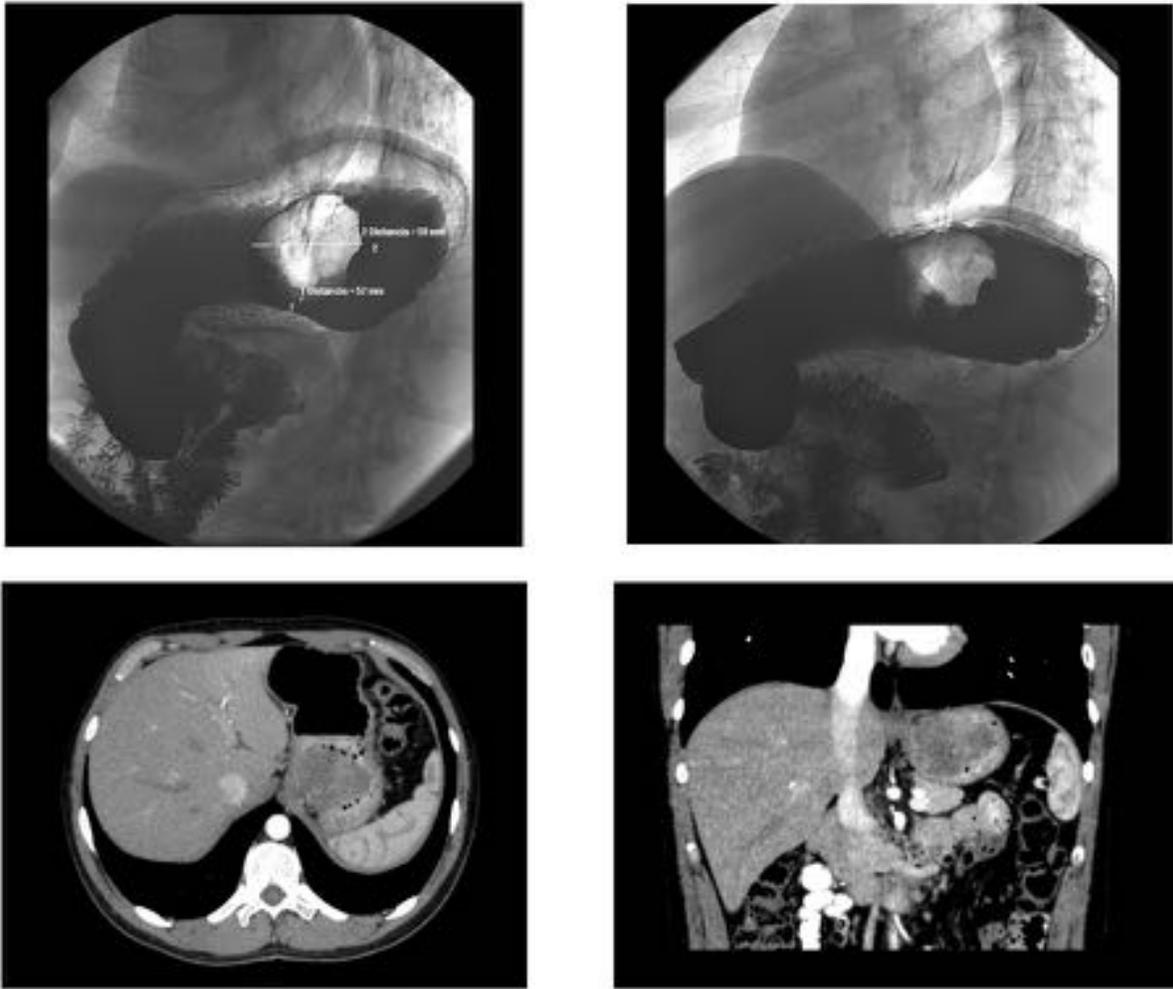


Fig. 4: Estudio gastroduodenal identificando un defecto de repleción en fundus gástrico. Posteriormente se realiza una TC de abdomen con CIV identificando una masa que parece depender de la curvatura menor gástrica de bordes definidos y con importante crecimiento endoluminal compatible con GIST gástrico.

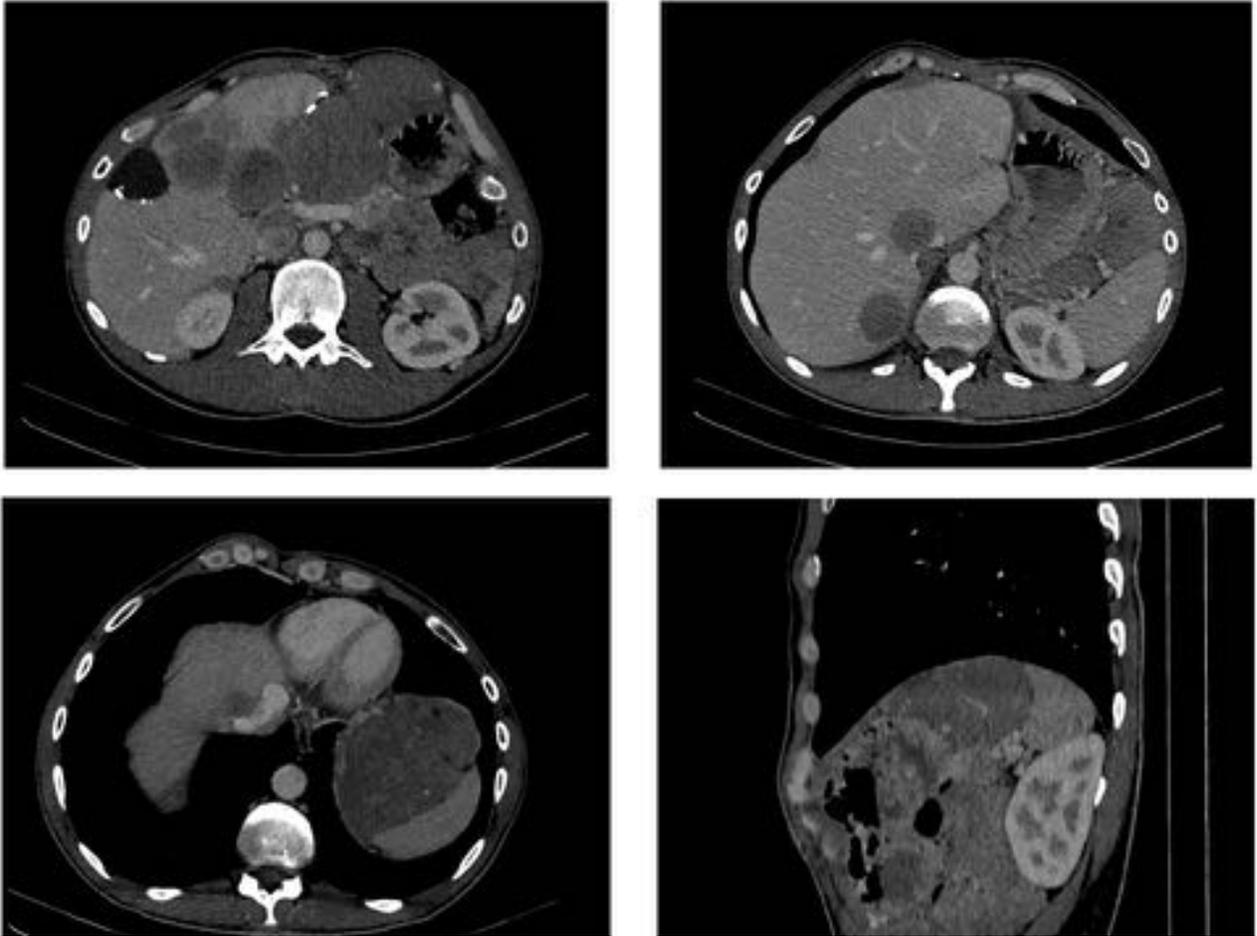


Fig. 5: Múltiples lesiones hepáticas (imágenes superiores) y peritoneales (imágenes inferiores) de densidad heterogénea predominantemente hipodensas compatibles con metástasis en paciente con GIST conocido.

Tabla 1 Criterios RECIST para evaluación de la respuesta de tumores sólidos

Respuesta objetiva	
Respuesta completa	Desaparición de toda lesión, confirmado a las 4 semanas
Respuesta parcial	Disminución de al menos el 30% del diámetro de la/s lesión/es, confirmado a las 4 semanas
Progresión de la enfermedad	Aumento del 20% del diámetro de la/s lesión/es o aparición de nuevas lesiones
Enfermedad estable	Ni respuesta parcial ni progresión

Fig. 6: Escala RECIST

Tabla 3.Criterios de Choi³⁴

Respuesta	Definición
Respuesta completa	Remisión de todas las lesiones No aparición de lesiones nuevas
Respuesta parcial	Disminución en el tamaño del tumor de 10% o mayor, o disminución en la densidad del tumor (HU) de 15% o mayor en TC. Ausencia de lesiones nuevas y de progresión evidente en lesiones medurables
Enfermedad estable	No reúne criterios para respuesta completa, respuesta parcial o progresión. Sin deterioro sintomático relacionado con progresión tumoral
Progresión de la enfermedad	Incremento de tamaño tumoral de 10% o mayor y no cumple criterios para respuesta parcial por densidad del tumor en TC. Nuevas lesiones, nódulos intratumorales o aumento de tamaño de los existentes

Fig. 7: Escala de Choi

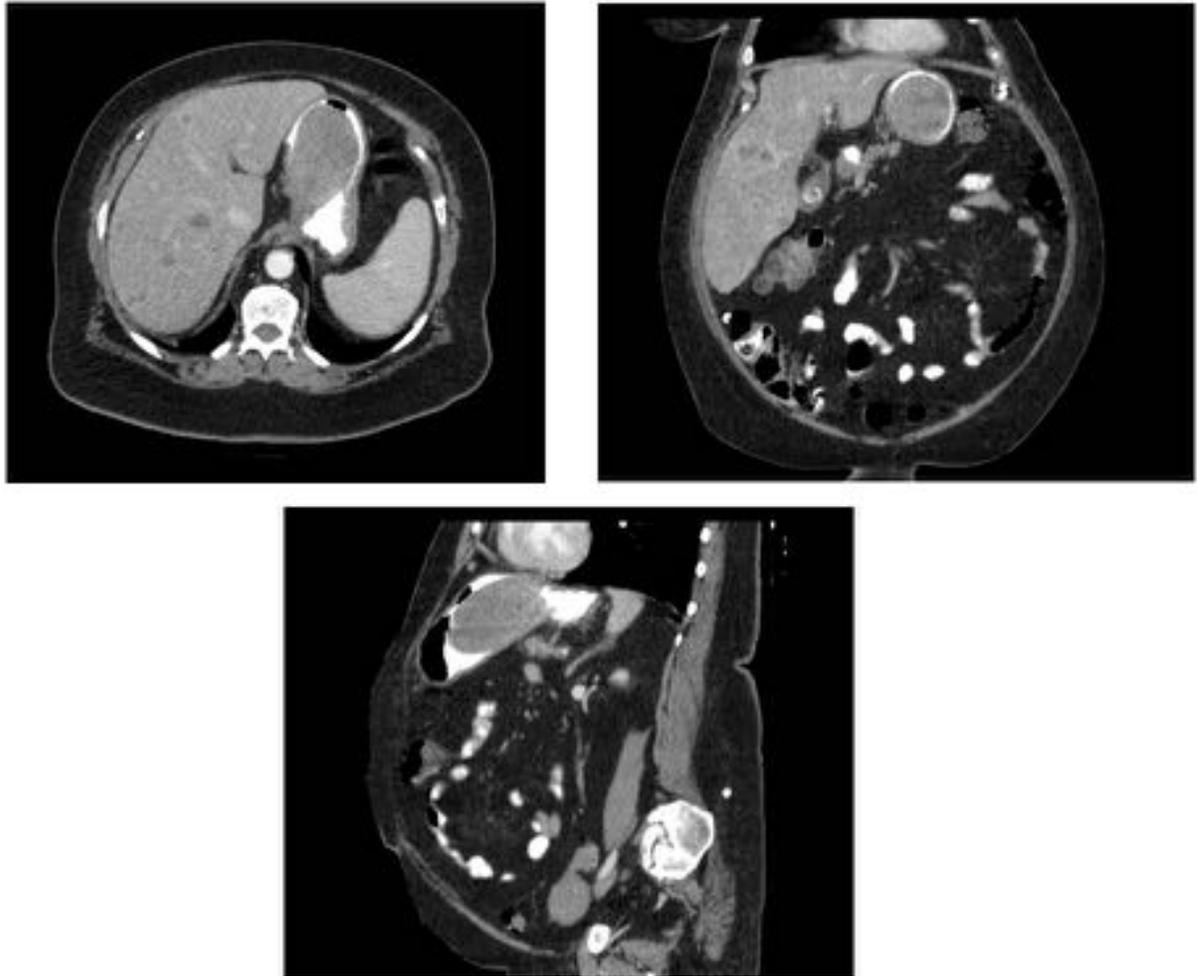


Fig. 8: Paciente diagnosticado de GIST gástrico a tratamiento con Imatinib. Se continua identificando la masa gástrica que en este momento presenta una densidad homogénea hallazgos que sugieren una respuesta favorable al tratamiento. Sin embargo, la aparición de múltiples lesiones hepáticas hipodensas, algunas de cuales presentan un halo hiperdenso, y que son compatibles con metástasis confirman una progresión tumoral a pesar del comportamiento del tumor primario.



Fig. 9: Lesiones hepáticas hipodensas con apariencia quística que corresponden con metástasis tumorales.

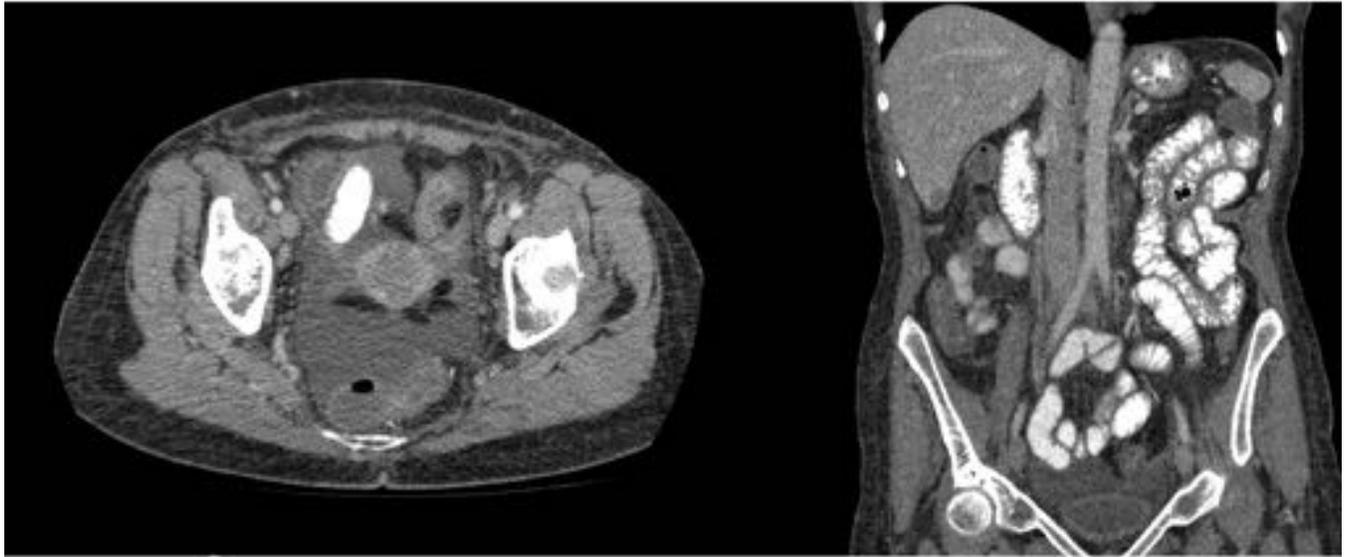


Fig. 10: Aparición de moderada cantidad de líquido libre en pelvis en paciente diagnosticado de GIST a tratamiento con Imatinib. La ascitis es el efecto secundario más frecuente de este tratamiento. Una ascitis que se resuelve en el tiempo no debe considerarse progresión tumoral.

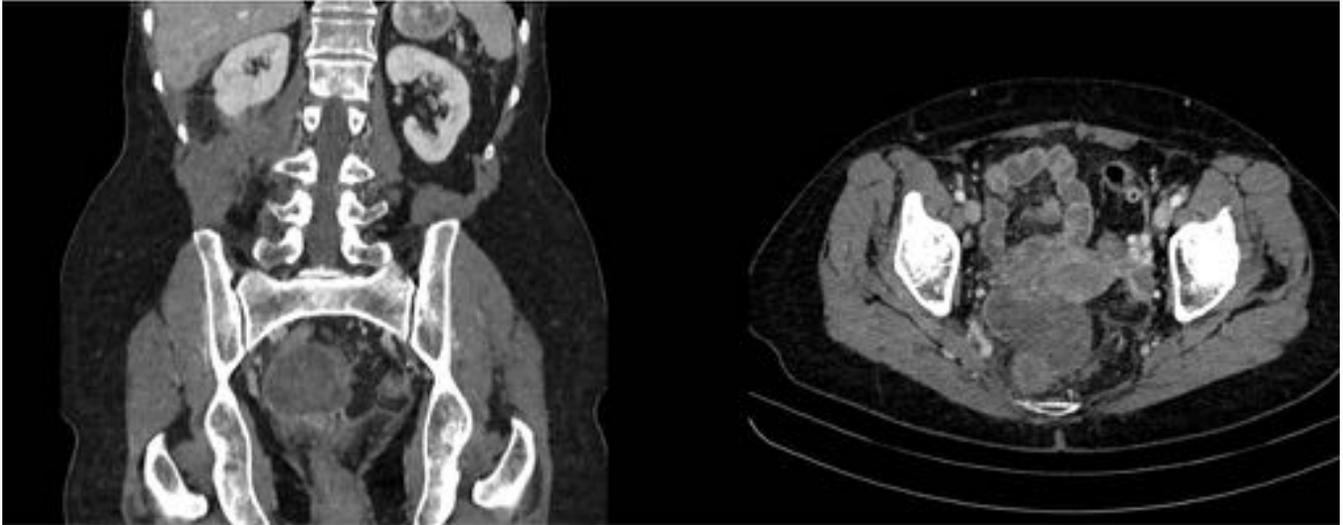


Fig. 11: Aparición de una masa pararrectal de densidad heterogénea, bordes irregulares y crecimiento exofítico, en paciente con antecedente de GIST tratado. Los hallazgos son compatibles con recidiva de GIST.

Conclusiones

1. La TCMD es la técnica de elección para el diagnóstico y estadiaje del GIST.
2. El tamaño y el realce tumoral son los hallazgos radiológicos más importantes para valorar la respuesta al tratamiento.
3. Conocer los comportamientos atípicos de estos tumores durante el tratamiento ayuda a una correcta interpretación.
4. Un correcto conocimiento del comportamiento y evolución radiológica del GIST ayuda a determinar el éxito o el fracaso del tratamiento y por tanto el pronóstico de nuestros pacientes.
5. Correlacionar la captación tumoral con el grado de vascularización tumoral mediante la TC con energía dual da una mayor precisión de la respuesta tumoral al tratamiento. Los últimos estudios promueven introducir el estudio con energía dual a los criterios de respuesta clásicos (tamaño y realce tumoral).

Bibliografía / Referencias

- Xie Hong, MD, PhD, Haesun Choi, MD, Evelyne M. Loyer, MD, Robert S. Benjamin, MD, Jonathan C. Trent, MD, PhD, and Chusilp Charnsangavej, MD. Gastrointestinal Stromal Tumor: Role of CT in Diagnosis and in Response Evaluation and Surveillance after Treatment with Imatinib. *Radiographics* vol 26 issue 2. 2006.
- Meyer M, Hohenberger P, Apfaltrer P, Henzler T, Dinter DJ, Schoenberg SO, Fink C. CT based response assessment of advanced gastrointestinal stromal tumor: dual energy CT provides a more predictive imaging biomarker of clinical benefit than RECIST or Choi criteria. *Eur J Radiol.* 2013 Jun;82(6):923-8.
- Apfaltrer P, Meyer M, Meier C, Henzler T, Barraza JM Jr, Dinter DJ, Hohenberger P, Schoepf UJ, Schoenberg SO, Fink C. Contrast-enhanced dual-energy CT of gastrointestinal stromal tumors: is iodine-related attenuation a potential indicator of tumor response?. *Invest Radiol.* 2012 Jan;47(1):65-70
- Schramm N, Schlemmer M, Enghart E, Hittinger M, Becker C, Reiser M, Berger F. Dual energy CT for monitoring targeted therapies in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: initial results. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011 Apr;12(4):547-57.
- S. Shankar, S. K. Dundamadappa, A. R. Karam, R. M. Stay & E. van Sonnenberg (2009) Imaging of Gastrointestinal Stromal Tumors before and after Imatinib Mesylate Therapy, *Acta Radiologica*, 50:8, 837-844 .
- Suzuki Chikako et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics* 2008 Mar-Apr;28(2):329-44.
- Agnieszka et al. Characteristics of computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and related diagnostic problems. *Pol J Radiol.* 2011 Jul-Sep; 76(3): 38–48.